

## Duktal karsinoma in situ da sentinel lenf nodu biyopsisi gerekli midir?

IS SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY NECESSARY IN DUCTAL CARCINOMA IN SITU?

Süleyman Özkan AKSOY<sup>1</sup>, Ali İbrahim SEVİNÇ<sup>1</sup>, Merih GÜRAY<sup>2</sup>, Pınar BALCI<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Duktal karsinoma in situ (DKİS) memede duktal epitelyum hücrelerinin bazal membranı aşmayan ve invazyon kanıtı olmayan proliferasyonudur. Son tartışmalardan birisi de DKİS vakalarında yüksek invaziv hastalık riski ile birlikte, sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) gerekli olup olmadığıdır.

**Gereç ve yöntem:** Kliniğimizde 1996-2016 yılları arasında 112 mikroinvaziv odaklı ve 32 mastektomi endikasyonu olan toplam 144 DKİS hastasına uygulanan SLNB sonuçları geriye dönük olarak incelendi ve literatür eşliğinde değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 53 (36-77) idi. Histopatolojik tanı olguların 103'ünde (%71) iğne işaretli meme biyopsisi, 34'ünde (%24) eksizyonel biyopsi, 7'sinde ise (% 5) subareolar eksplorasyon ile konuldu. Histopatolojik incelemede hiçbir sentinel lenf nodu örneklemeinde invazyon görülmedi. Mikroinvazyonu olan olgulara radyoterapi ve hormonoterapi, mastektomi yapılan olgulara ise sadece hormonoterapi adjuvan tedavi olarak uygulandı. Ortalama 48 aylık takiplerinde olgularda aksiller rekürrens saptanmadı.

**Sonuç:** DKİS saptanan hastalarda aksiller metastaz oldukça düşük oranda (<%1) saptandığı için aksiller lenf nodu örnekleme bu hastaların hepsinde rutin olarak yapılmamalıdır. Mikroinvaziv odağa sahip veya mastektomi yapılmamış endikasyonu bulunan hastalarda örnekleme SLNB şeklinde yapılarak aksiller diseksiyonun olası morbiditelerinden kaçınılabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Duktal Karsinoma in Situ, Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi, Meme Kanseri

### ABSTRACT

**Objective:** Ductal carcinoma in situ (DCIS) is a proliferation of mammary ductal epithelial cells that does not cross the basal membrane and has no evidence of invasion. One of the recent arguments is that a sentinel lymph node biopsy (SLNB) is required for high risk of invasive disease in DCIS cases.

**Material and method:** We retrospectively reviewed SLNB results in a total of 144 DCIS patients, 112 with microinvasive foci and 32 with mastectomy indication between 1996 and 2016 in our clinic.

Süleyman Özkan AKSOY

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi AD

İZMİR

orcid.org/0000-0003-2217-6819

**Results:** The mean age of the patients was 53 (36-77) years. A total of 103 (71%) of the cases were treated with wire-guided biopsy, 34 (24%) with wide local excision, and 7 (5%) with subareolar exploration for histopathological diagnosis. Histopathological examination showed no invasion of any sentinel lymph node specimen. Radiotherapy and hormone therapy were applied to patients with microinvasion and only hormone therapy was applied to the patients treated with mastectomy as adjuvant therapy. There was no recurrence of axillary lesions in the average follow-up of 48 months.

**Conclusion:** As axillary metastases were found to be quite low (<1%) in DCIS, axillary lymph node sampling should not be routinely performed in these patients. Axillary sampling may be done with SLNB in DCIS patients with microinvasive foci or having mastectomy indication, avoiding possible morbidity of axillary dissection.

**Keywords:** Ductal Carcinoma in Situ, Sentinel Lymph Node Biopsy, Breast Cancer

Duktal karsinoma in situ (DKİS) memede duktal epitelyum hücrelerinin bazal membranı aşmayan ve invazyon kanıtı olmayan proliferasyonudur. Mamografik taramanın yaygın olmadığı yıllarda meme kanserlerinin %1'ini oluştururken bu oran görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve mamografik taramanın yaygınlaşmasıyla % 20'lere ulaşmıştır (1-2). 1970'li yılların başında insidansı 100.000 kadında 1,8 iken 2000 yıllarının ortalarında 100.000'de 32,5'lere çıkmıştır (3). Son yıllarda bu beş katlık artışın nedeni mamografinin kullanımının artması ve %80'inin bu yöntem ile tespit edilmesinden kaynaklanmaktadır. Mikroinvazyon ile birlikte DKİS, tüm meme kanserli olgular içinde % 0,68-2,4 arasında görülmektedir. DKİS'lu olgularda ise bu oran %14 dolaylarındadır. DKİS tanımı gereği noninvaziv olduğu için aksiller lenf nodlarına yayılmaması gerektiği anlamına gelir. Böylece pür DKİS olgularında son yıllarda aksiller lenf nodu diseksiyonunun (ALND) uygulanmaması standart tedavi protokolüne girmiş ve bunun sürvi üzerine olumsuz etkisi olmadığı kanıtlanmıştır (4). Buna rağmen son çalışmalarda bazı DKİS vakalarında aslında bir invaziv odak bileşeninin olduğu ve bu hastalarda lenf nodlarının çıkarılmamasına bağlı lokal yenileme riskinin artabileceği gösterilmiştir (5). DKİS tedavisinde operasyon, radyoterapi ve hormon tedavisi kombinasyonları uygulanmış olsa da aksiller lenf nodu durumunun belirlenmesi son yıllarda tartışılmaktadır (6). Aksiller örnekleme, sentinel lenf nodu gibi sınırlı

müdahale edilmiş olsa bile kronik ağrı, kolda ödem, lokal his kaybı gibi uzun dönem komplikasyonlara yol açabilir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) tarafından yayınlanan son kılavuzlarda meme koruyucu cerrahi (MKC) uygulanan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) yapılmasını önermemekle beraber mastektomi uygulanan hastalarda SLNB yapılabileceğini belirtmiştir. NCCN ayrıca invaziv kanser veya kanıtlanmış aksiller yayılım bulunmadığı durumlarda ALND yapılmaması gerektiğini belirtmektedir. Bu nedenle kliniğimizde mikroinvaziv odaklı ve mastektomi endikasyonu bulunan DKİS'lu hastalara uyguladığımız SLNB sonuçlarını literatür eşliğinde inceledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta seçimi:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Meme ve Endokrin Cerrahisi Biriminde 1996-2016 yılları arasında 112 mikroinvaziv odaklı ve 32 mastektomi endikasyonu bulunan toplam 144 DKİS hastasına uygulanan SLNB sonuçları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, tümörün palpasyon ile tanılabilirliği, mamografide kalsifikasyon durumu, cerrahi tipi, patolojik incelemede histolojik grade, komedo varlığı, nekroz ve reseptör pozitifliği kaydedildi. Çalışma grubunda verilerine ulaşamayan, patoloji raporunda farklı meme maligniteleri tespit edilen, takip verilerine ulaşamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

**Radyoloji:** Tüm hastaların tanusal incelemesinin parçası olarak tüm meme görüntüleme (mamografi, meme US, meme MRI) raporları incelenerek; kalsifikasyon varlığı ve durumu, lezyonun boyutu BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System) sınıflamasına göre değerlendirildi.

**SLNB Prosedürü:** Sentinel Lenf Nodu (SLN) görüntülemesi için hastalarımıza; sadece mavi boya uygulananlar, sadece lenfosintigrafi+gamma prop uygulananlar ve lenfosintigrafi+gamma prop ile birlikte mavi boya uygulananlar olmak üzere üç yöntem kullanılmıştır. Lenfosintigrafi için 0,8 miliküri Tc-99m nonkolloid tümörün etrafındaki dört kadrana ve tümörün içine subdermal olarak cerrahinin başlamasından 2-4 saat önce enjekte edildi, ardından sintigrafik görüntüler alındı. SLN gama prop yardımı ile saptandı. Boya için izosülfan blue, metilen mavisi ve patent blue 5 ml periareoler ve peritümoral subdermal olarak enjekte edildi.

#### Patolojik Veriler:

Histopatoloji raporları incelenerek; intraduktal yapı, histolojik grade, komedo nekroz varlığı ve estrogen ile progesteron reseptörlerinin durumu kaydedildi. Histolojik alt gruplar; kribriform, solid, mikropapiller ve papiller subtiplere ayrıldı. Histolojik grade I, II, III olarak sınıflandırıldı. Komedo nekrozu var-yok olarak kabul edildi.

#### BULGULAR

Hastaların hepsi kadın olup yaş ortalaması 53 (36-77) idi. Histopatolojik tanı olguların 103'ünde (% 71) iğne işaretli meme biyopsisi, 34'ünde (% 24) eksizyonel biyopsi, 7'sinde ise (% 5) subareolar eksplorasyon ile konuldu. Patolojik incelemede DKİS ve invaziv odak saptanan 112 hastaya sadece SLNB, ayrıca invaziv odak olmaksızın mastektomi endikasyonu olan 32 DKİS'lu hastaya mastektomi ile beraber SLNB uygulandı. 138 hastaya lenfosintigrafi için 0,8 miliküri Tc-99m nonkolloid tümörün etrafındaki dört kadrana subdermal ve tümörün içine cerrahinin başlamasından 2-4 saat önce enjekte edildi ve sintigrafik görüntüler alındı. 138 hastanın 26'sına operasyon sırasında mavi boya da kullanıldı. SLN gama prop yardımı ile bulundu (Resim 1). Sadece 6 (% 4)

hastaya tek başına mavi boya ile SLNB uygulandı (Resim 2). Olguların tümünde SLN saptandı. Tümör lokalizasyonları incelendiğinde sağ memede 79 (% 54), sol memede 65 (% 46) lezyon mevcuttu (Tablo I). Histopatolojik incelemede hiçbir SLN'unda invazyon görülmedi.



**Resim 1.** Gama Prop yardımıyla lenfosintigrafi yöntemiyle SLNB



**Resim 2.** Mavi boya yöntemiyle SLNB

Adjuvan tedavi olarak mikroinvazyon bulunan olgulara radyoterapi ve hormonoterapi; mastektomi yapılan olgulara ise hormonoterapi verildi. Ortalama 48 aylık takiplerinde olgularda aksiller yenileme saptanmadı.

Tablo I. Bulgular

Bulgular	n (%)
<b>Operasyon</b>	
<b>Tanı</b>	
İğne İşaretli Meme Biyopsisi	103 (%71)
Lumpektomi	34 (%24)
Supareolar eksplorasyon	7 (%5)
<b>Tanı Sonrası</b>	
Mastektomi+SLNB	32 (%22)
SLNB	112 (%78)
<b>Ortalama Yaş</b>	53 (36-77)
<b>Palpabl kitle</b>	34 (%24)
<b>Tümör lokalizasyonu</b>	
Sağ	79 (%54)
Sol	65 (%46)
<b>BIRADS sınıflaması</b>	
3	50 (%34)
4	68 (%47)
5	26 (%18)
<b>Nukleer Grade</b>	
1	37 (%25)
2	56 (%38)
3	51 (%35)
<b>Komodo nekroz</b>	55 (%38)
<b>SLNB</b>	
Mavi boya	6 (%4)
Mavi boya ve Lenfosintigrafi	32 (%22)
Lenfosintigrafi	106 (%74)
<b>Ortalama Takip Süresi</b>	48 ay (30-120)

## TARTIŞMA

DKİS saptandığında SLNB prosedürlerinin uygulanmasının gerekçesi, geniş lokal eksizyon örneği veya mastektomi örneğinin gizli invaziv hastalık bulguları ortaya koyma potansiyeline sahip olmasıdır. Ardından, aksiller evreleme, sistemik adjuvan tedavisinden fayda sağlayacak hastaların tanımlanmasında önemli bir konudur. Bununla birlikte, postoperatif nihai patolojide invaziv karsinom bulunmasına rağmen, birçok sentinel düğüm prosedürü gereksiz kabul edilebilir çünkü metastaz insidansı çok düşüktür ve aslında tedaviyi nadiren değiştirir (7-8).

DKİS tedavisi için standart uygulama, memenin mikroskopik tam tümör eksizyonu için mastektomi veya lumpektomidir, ardından bazı hastalara radyoterapidir.

Çoğu merkezde DKİS hastaları adjuvan sistemik tedavi almamaktadır. Sadece nüks riski yüksek olan hastalar kemoterapi ve/veya hormonal tedavi için uygun olduğu düşünülür. Bir santimetreden küçük ve/veya düşük histolojik derecelendirmeli tümörler adjuvan sistemik tedavi almamaktadır.

Yüksek riskli DKİS vakalarında SLNB rutin kullanımı da dezavantajlara sahiptir. SLNB'nin daha az invaziv doğasına rağmen, kol lenfödeminin gelişimi, omuz işlevinde bozulma, ağrı ve azalmış kas kuvveti gibi potansiyel riskler hala bildirilmektedir (9-11). Ayrıca, SLNB hastalar ve doktorlar için pahalı ve zaman alıcıdır.

Mastektomi esnasında SLNB yapılmamasının dezavantajı ise, eğer nihai patoloji invaziv kanser olarak gelmişse, teknik olarak SLNB artık mümkün değildir ve aksiller lenf nodu diseksiyonu gereklidir. Bu nedenle DKİS için mastektomi uygulanan hastalara; SLNB eklenmelidir.

DKİS'lu hastalarda aksiller metastaz oldukça düşük oranda (<%1) saptandığı için aksiller lenf nodu örnekleme bu hastaların hepsinde rutin olarak yapılmamalıdır. Mikroinvaziv odağa sahip veya mastektomi yapılmamış endikasyonu bulunan hastalarda örnekleme SLNB şeklinde yapılarak aksiller diseksiyonun olası morbiditelerinden kaçınılabilmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Klauber-DeMore N, Tan LK, Liberman L, et al. Sentinel lymph node biopsy: is it indicated in patients with high-risk ductal carcinoma-in-situ and ductal carcinoma-in-situ with microinvasion? *Ann Surg Oncol* 2000;7:636-42.
2. Silverstein MJ, Waisman JR, Gamagami P, et al. Intraductal carcinoma of the breast (208 cases). Clinical factors influencing treatment choice. *Cancer* 1990;66:102-8.
3. Virnig BA, Tuttle TM, Shamlıyan T, Kane RL. Ductal carcinoma In situ of the breast: a systematic review of incidence, treatment, and outcomes. *J Natl Cancer I* 2010;102:170-8.
4. Nicholson S, Hanby A, Clements K, et al. Variations in the management of the axilla in screen-detected ductal carcinoma in situ: evidence from the UK NHS breast

screening programme audit of screen detected DCIS. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:86–93.

5. Chang WC, Hsu HH, Yu JC, et al. Underestimation of invasive lesions in patients with ductal carcinoma in situ of the breast diagnosed by ultrasound-guided biopsy: a comparison between patients with and without HER2/neu overexpression. *Eur J Radiol* 2014;83:935–41.
6. Liu CQ, Guo Y, Shi JY, Sheng Y. Late morbidity associated with a tumour- negative sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer* 2009;45:1560–8.
7. Zetterlund L, Stemme S, Arnrup H, de Boniface J. Incidence of and risk factors for sentinel lymph node metastasis in patients with a postoperative diagnosis of ductal carcinoma in situ. *Br J Surg* 2014;101:488-94.
8. Intra M, Rotmensz N, Veronesi P, et al. Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. *Ann Surg* 2008;247:315-9.
9. Sener SF, Winchester DJ, Martz CH, et al. Lymphedema after sentinel lymph- denectomy for breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:748-52.
10. Gartner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *JAMA* 2009;302:1985-92.
11. Hayes SC, Johansson K, Stout NL, et al. Upper-body morbidity after breast cancer: incidence and evidence for evaluation, prevention, and management within a prospective surveillance model of care. *Cancer* 2012;118(8 Suppl):2237-49.